Faculté de médecine d'Alger
Enseignement de Graduation
Cours de 4éme année médecine
Année universitaire 2016/2017

VIH : VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

Pr Bouzeghoub.S - Dr Chabani .M

HISTORIQUE

- Les VIH, agents étiologiques du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) chez l'homme, sont apparentés aux *Lentivirus* appelés SIV pour Simian Immunodeficiency Virus et retrouvés chez les primates (chimpanzé, gorille, singes verts). Ils sont le résultat de plusieurs transmissions inter espèces de virus simiens à l'homme
- La première description du SIDA a été rapportée en Juin 1981 à Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique) chez des groupes exposés (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, hémophiles, sujets transfusés).
- Ce n'est qu'en 1983, que la mise en évidence de cet agent infectieux a été réalisée par une équipe française de l'Institut Pasteur de Paris (Luc Montagnier et Barré-Sinoussi : Prix Nobel en 2008).
- Un second virus, le VIH-2 responsable également de SIDA, a été isolé en 1986 à partir de sujets originaires d'Afrique de l'Ouest.

CLASSIFICATION

- C'est un virus qui appartient à la famille : *Retroviridae*, sous-famille : *Orthoretrovirinae et* genre : *Lentivirus.*

- Il existe 2 types : VIH-1, VIH-2.

- Le VIH -1 est classé en 4 groupes : groupe M (major), groupe O (Outlier), groupe N (non M, non O) et groupe P (Putative). La grande majorité des souches responsables de la pandémie appartiennent au groupe M dans lequel ont été identifiés plusieurs sous-types et différentes formes recombinantes

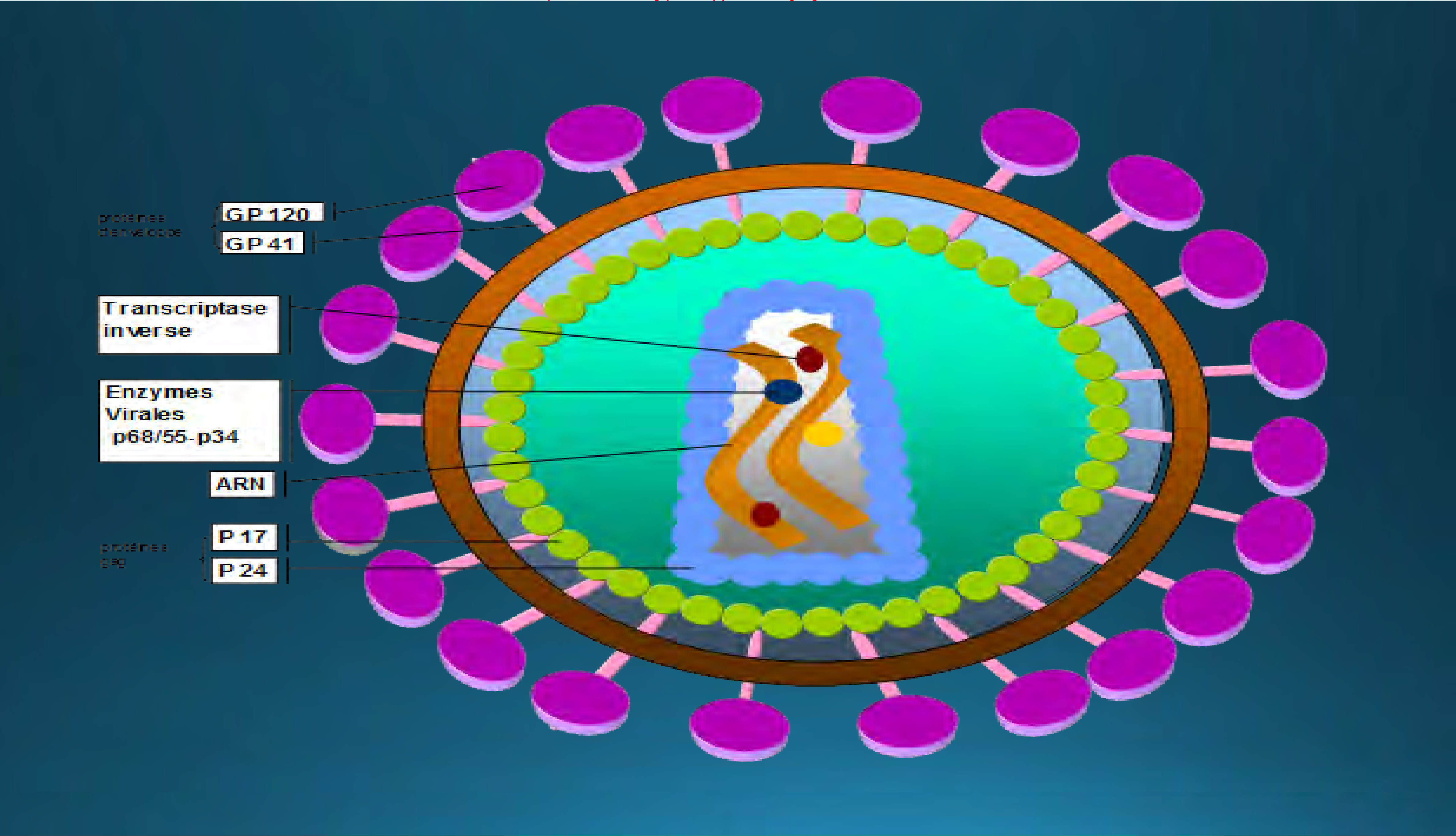
STRUCTURE

- Aspect globalement sphérique pour un diamètre variant de 90 à 120 nanomètres

- Enveloppe recouverte de glycoprotéines : gp120 extra-membranaire et gp41 transmembranaire.

- A l'intérieur de cette enveloppe, se trouve une matrice protéique tapissée de molécules (protéine de matrice p17

- Sous l'enveloppe, se trouve la capside virale, constituée de la protéine p24, de la protéine de la nucléocapside p7, des enzymes (reverse transcriptase, protéase, intégrase), ainsi que le génome viral.

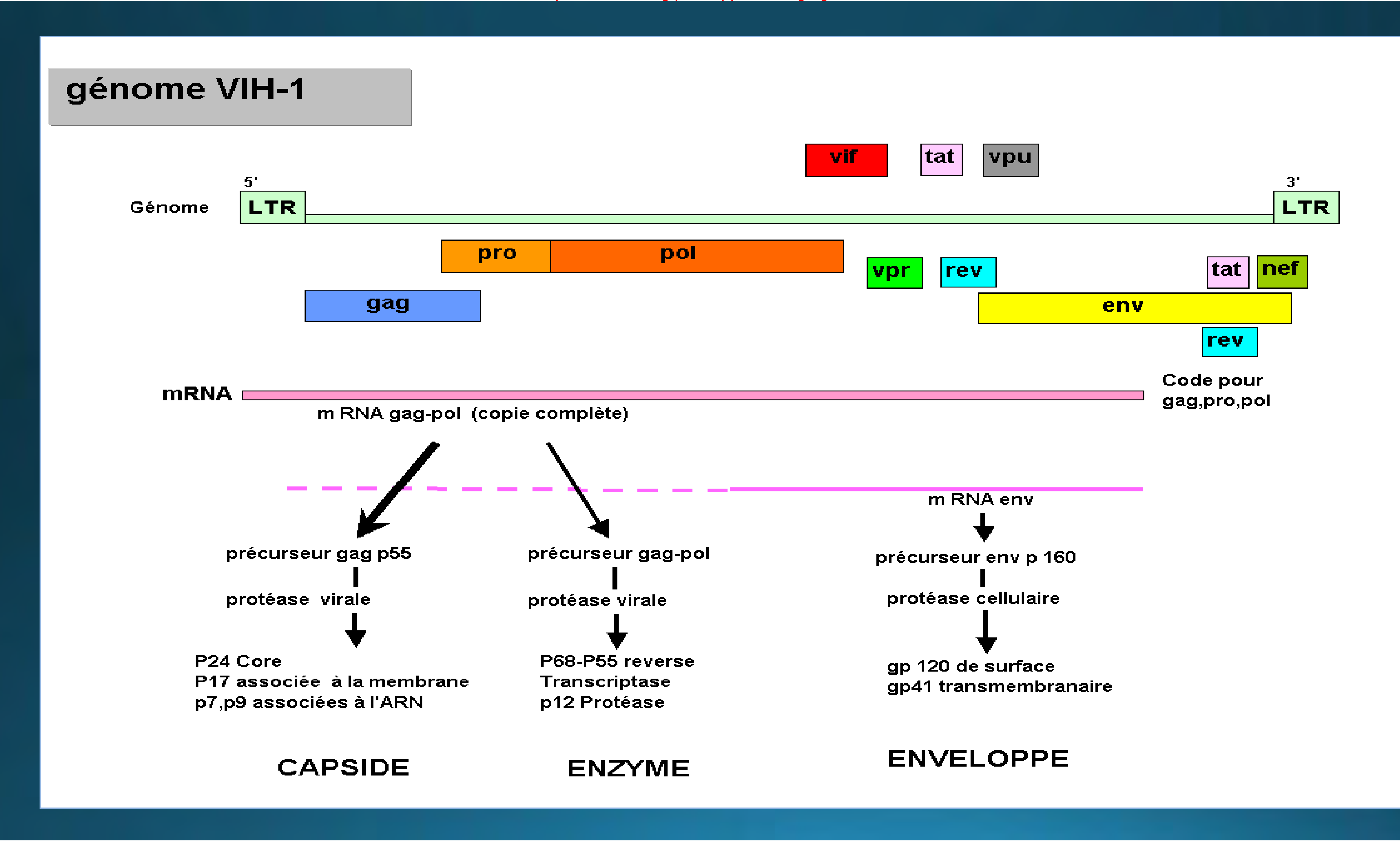

protéines d'enveloppe
GP 120
GP 41
Transcriptase inverse
Enzymes Virales p68/55-p34
ARN
protéines gag
P 17
P 24

- Le génome viral constitué de deux molécules d'ARN, a une longueur d'environ 9200 nucléotides.

- Trois gènes de structure : gag (groupe antigène), pol (polymérase) et env (enveloppe), codant respectivement les protéines internes, les enzymes virales et les glycoprotéines d'enveloppe.

- Six gènes supplémentaires, régulateurs de la réplication virale, qui s'expriment principalement lors de la multiplication du virus dans la cellule : tat, rev, nef, vif, vpr et vpu.

- L'organisation des VIH-1 et VIH-2 est similaire sauf que le gène vpu du VIH-1 est remplacée par vpx pour le VIH-2. L'homologie globale entre ces deux virus est de l'ordre de 50 %.


génome VIH-1
vif
tat
vpu
5'
3'
Génome
LTR
LTR
pro
pol
vpr
rev
tat
nef
gag
env
rev
mRNA
Code pour
gag,pro,pol
m RNA gag-pol (copie complète)
m RNA env
précurseur gag p55
protéase virale
P24 Core
P17 associée à la membrane
p7,p9 associées à l'ARN
précurseur gag-pol
protéase virale
P68-P55 reverse
Transcriptase
p12 Protéase
précurseur env p 160
protéase cellulaire
gp 120 de surface
gp41 transmembranaire
CAPSIDE
ENZYME
ENVELOPPE

MULTIPLICATION

- **L'adsorption et la pénétration** du virus dans la cellule : liaison de la gp120 à son récepteur spécifique : la molécule CD4. Cette liaison entraîne un changement conformationnel de la gp120, qui va lui permettre de se fixer à des corécepteurs à la surface de la membrane cellulaire.

  Parmi les corécepteurs du VIH, on distingue CCR5 et CXCR4. Cette interaction entre gp120 et corécepteurs met en contact la gp41 du virus qui contient un peptide de fusion ; il en résulte une fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule hôte et prélude à la pénétration de la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule

- **La rétrotranscription** une fois entré dans la cellule, l'ARN viral va être immédiatement rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN par la RT

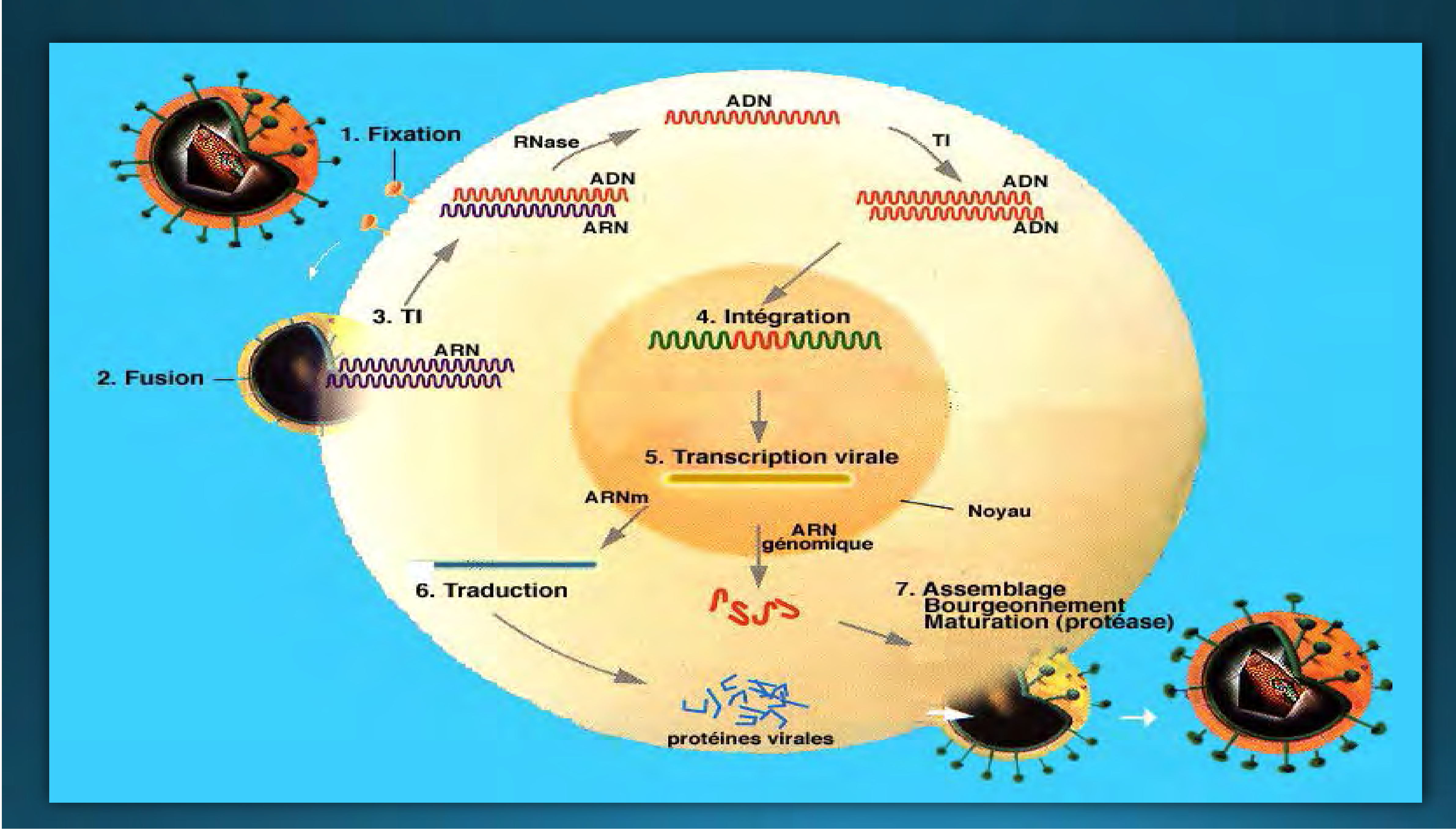
Lors de cette synthèse, des erreurs de copies, à l'origine de la variabilité génétique du VIH, sont commises par cette enzyme peu fidèle.

- **L'intégration** : grâce à l'intégrase virale, l'ADN chromosomique est clivé et l'ADN viral bordé par les séquences LTR s'intègre dans cet ADN chromosomique au sein du noyau de la cellule infectée, qui sera appelé ADN proviral.

- **La transcription** : une fois intégré dans l'ADN cellulaire, l'ADN proviral est transcrit en ARN génomique et en ARN messagers grâce à une enzyme cellulaire l'ARN polymérase II

- **La traduction** : les ARNm subiront un épissage engendrant ainsi des ARN multi-épissés qui seront traduits en protéines virales régulatrices et aussi, en ARN peu ou non épissés qui seront traduits en polyprotéines virales de structure.
  Dans le cytoplasme de la cellule, ces polyprotéines qui sont des précurseurs non clivés, sont codées d'une part par les gènes gag et pol et d'autre part par le gène env.
  La polyprotéine env va être clivée par une protéase cellulaire en deux protéines d'enveloppe (gp120 et gp 41). Quant à la polyprotéine gag-pol, c'est au moment du bourgeonnement du virus hors de la cellule, qu'elle va être clivée par la protéase virale pour donner les protéines constitutives internes du virus et des enzymes virales.

- **L'assemblage** : étape d'assemblage des protéines virales et de deux molécules d'ARN viral au niveau de la membrane cellulaire. Cette dernière étape conduit à la formation de nouvelles particules virales, qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible.


1. Fixation
RNase
ADN
TI
ADN
ARN
ADN
ADN
3. TI
4. Intégration
ARN
2. Fusion
5. Transcription virale
ARNm
Noyau
ARN génomique
6. Traduction
7. Assemblage
Bourgeonnement
Maturation (protéase)
protéines virales

Variabilité génétique

- La variabilité génétique est une caractéristique majeure de VIH, elle est due à l'association de plusieurs facteurs :
  - Taux élevé d'erreurs de copie effectuées par la transcriptase inverse.
  - Dynamique de la réplication virale (1 à 10 milliards de particules produites par jour)
  - Taux élevé de recombinaisons génétiques.
  - Pression de sélection exercée par la thérapie antirétrovirale.
  - Origines multiples du virus.

- Cette variabilité génétique a entrainé une extrême diversification des VIH. Il existe 2 types (VIH-1 et VIH-2), qui ont 49% d'homologie.

- Le VIH-1 de groupe M qui est responsable de la pandémie actuelle est divisé en 9 sous types (A, B, C, D, F, G, H, J, K,) et une quarantaine de CRF (Circulating Recombinant Forms). Ils présentent une répartition géographique différente selon les régions du monde.

- La variabilité du VIH a de nombreuses conséquences :
  - Echappement aux réponses immunitaires de l'organisme et donc difficulté à développer un vaccin préventif.
  - Résistance aux antirétroviraux par sélection de mutants résistants.
  - Extension du tropisme, avec un grand pouvoir d'adaptation à son hôte.
  - Influencer le diagnostic biologique en compromettant la sensibilité des tests sérologiques.

TROPISME DU VIH

➔ **cellules lymphoides CD4**

➔**CPA** : macrophages, cellules dendritiques, cellules microgliales ou cellules de langerhans

- Les souches virales sont classées selon leu r tropisme cellulaire préférentiel :

➔ **Virus à tropisme M** : pour les CPA (macrophages, monocytes). Ils sont souvent peu réplicatifs et peu cytopathogènes, sont appelés NSI « non syncitia inducing ». Ils pénètrent dans les cellules par l'intermédiaire du corécepteur CCR5, ils sont désignés : souches R5

➔ **Virus à tropisme T** : pour les lymphocytes T. Ils sont hautement réplicatifs avec un effet cytopathogène prononcé, sont appelés SI « syncitia inducing ». Ils utilisent comme corécepteur CXCR4, ce sont les souches X4.

EPIDÉMIOLOGIE

- Situation dans le monde La croissance globale de l'épidémie mondiale de sida semble s'être stabilisée au cours des dernières années. En 2014, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH selon les estimations de l'ONUSIDA

- Situation en Algérie Selon les données de la notification à partir des bilans annuels du Laboratoire National de Référence de l'infection VIH de l'Institut Pasteur d'Algérie, l'Algérie reste un pays à faible prévalence, inférieure à 0,1% . Le nombre cumulé de personnes vivant avec le VIH depuis l'apparition du premier cas en 1986 jusqu'au 31 décembre 2015, est de 9843 répartit en 1651 sidéens et 8192 séropositifs.

❑ Modes de transmission

- ✓ ***Transmission sexuelle*** Les virus VIH sont présents dans les sécrétions vaginales et le sperme Ce mode de transmission est le plus répandu actuellement.
- ✓ ***Transmission sanguine***
  - transfusion de sang ou de dérivés sanguins contaminés,
  - exposition percutanée à du sang infecté (personnel soignant),
  - usage de drogues par voie intraveineuse (toxicomanes).
  - La transmission par transfusion de sang ou de ses dérivés est devenue presque nulle suite au dépistage systématique lors des dons de sang, et aux améliorations techniques liées au dépistage
- ✓ ***Transmission mère- enfant*** La transmission du VIH de la mère à l'enfant a lieu surtout pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement

PHYSIOPATHOGENÈSE

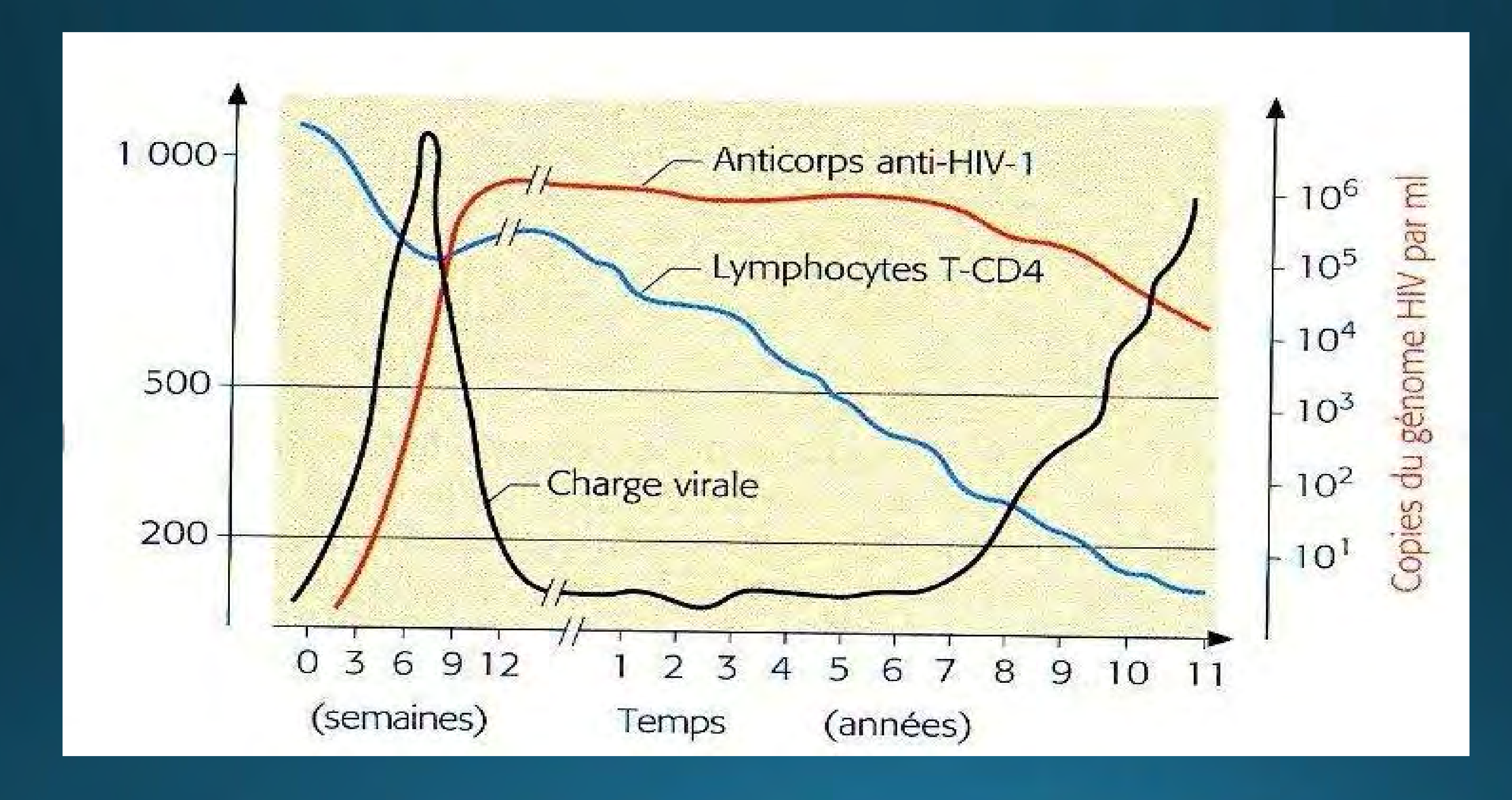
- Dès le début de l'infection à VIH-1, le processus pathologique est initié dans les organes lymphoïdes de l'homme, qui constituent un réservoir important de virus

- Un des effets biologiques majeurs des VIH est l'effet cytopathogène (ECP) qu'ils induisent et qui se traduit en cultures cellulaires de lymphocytes T, par l'apparition de syncytia

- L'évolution naturelle de l'infection par le VIH est tri phasique : une phase asymptomatique (primo-infection), une phase symptomatique et une phase SIDA. Un système de classification de cette infection en fonction du nombre de CD4 a été établi par le CDC (Center's for Disease Control).

Système de classification de l'infection VIH selon le CDC

	Catégories cliniques		
Nombre de cellules CD4/µl de sang	A asymptomatique	B Symptomatique	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3



Evolution naturelle des marqueurs VIH-1

DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

- Le diagnostic biologique de l'infection VIH est avant tout un diagnostic sérologique basé sur la recherche spécifique d'anticorps anti-VIH 1 et 2 dans le sang du patient
- Il comporte une étape de dépistage suivie d'une étape de confirmation
- La stratégie d'analyse dite « conventionnelle » : utilise des tests immuno-enzymatiques pour le dépistage des échantillons et ceux trouvés positifs ou indéterminés sont ensuite confirmés par un test de confirmation qui est le Western-Blot.
- La stratégie d'analyse dite « alternative » : utilise une combinaison de différents tests de dépistage et de confirmation à principes différents sans le Western-Blot.

- Il existe plusieurs tests de dépistage de l'infection VIH parmi eux :

- **Les tests immuno-enzymatiques** : Exemple ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ; ces tests sont très sensibles permettant ainsi de détecter les anticorps en moyenne 20 jours après la date présumée du contage.
- **Les tests rapides :** Ces tests dits immunochromatographiques, se caractérisent par leur simplicité d'emploi et surtout la rapidité du résultat obtenu en 15 minutes.
- **Les tests d'agglutination :** Ces tests sont basés sur l'agglutination passive de particules sensibilisées par le VIH1 et 2 et réalisables entre 30 minutes à 2 heures

➢ TEST DE CONFIRMATION:

- *Le Western blot* est la méthode de référence pour la confirmation. C'est un test spécifique du VIH, pratiqué sur un deuxième prélèvement lorsque les tests de dépistage sont positifs ou discordants. La présence d'Ac dirigés contre les protéines du VIH est révélée par une réaction immuno-enzymatique, sous forme de bandes colorées qui apparaissent sur les bandelettes de nitrocellulose.

- Les critères d'interprétation des profils du Western Blot selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sont les suivants :

Interprétation	**Profil**
Négatif	Absence de bandes
Positif	2 ENV +/- GAG +/- POL
Indéterminé	1 ENV +/- GAG +/- POL
	GAG + POL
	POL
	GAG



Diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois :

Le diagnostic est sérologique et repose sur la réalisation de deux étapes :

- Etape de dépistage : elle se fait avec 2 tests de principes différents.
- Etape de confirmation : réalisée lorsque l'étape de dépistage est positive. Elle se fait avec le western-Blot ou à défaut un autre test de principe différent.

❑ Diagnostic chez le nourrisson de moins de 18 mois :

- Le diagnostic se fait par la mesure de la charge virale VIH, qui consiste à la recherche de l'ADN proviral ou de l'ARN viral par PCR.

- Il faut au moins deux Charges virales positives, pratiquées à un mois d'intervalle, pour poser le diagnostic de l'infection à VIH et deux charges virales négatives pour exclure une infection à VIH.

- La détection des anticorps anti-VIH après l'âge de 18 mois est recommandée pour le diagnostic.

❑ Diagnostic de primo-infection :

- Le diagnostic repose surtout sur la recherche de l'antigène p24 par test immunoenzymatique ou à défaut de l'ARN viral plasmatique (charge virale). La confirmation de l'infection VIH doit toujours se faire après la période de séroconversion suite à la détection des anticorps anti-VIH.

❑ Le suivi biologique :

- Le suivi biologique a un rôle essentiel dans la prise en charge de l'infection à VIH, permettant ainsi une optimisation des traitements existants et à l'amélioration de la survie des patients.

- **Bilan biologique initial** : dès la découverte de la séropositivité au VIH, un bilan initial est réalisé et qui comprend les examens suivants :

FNS, glycémie,

Bilans : hépatique, cardio-vasculaire, rénal et lipidique.

Sérologies : virus des hépatites B et C, Syphilis,Toxoplasmose.

Charge virale VIH

Radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne

Fond d'œil et examen gynécologique.

❑ Bilan de suivi :

Afin d'apprécier l'efficacité et la tolérance thérapeutique, le bilan de suivi reposera sur les examens suivants :

- La mesure de la charge virale VIH
- La numération des lymphocytes CD4
- Le génotypage de résistance du VIH
- Bilan sanguins de toxicité

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

- **Les classes antirétrovirales**

✓ **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

✓ **Inhibiteurs de protéase (IP)** Agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase. Ils se lient compétitivement sur le site actif de la protéase, en bloquant ainsi la phase tardive de la maturation virale. Il en résulte une production de virions immatures, défectifs, incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets secondaires	Surveillan biologiqu
Zidovudine AZT A : 300 mgx2/j E : 150-160mg/m2x3/j	gel 100mg cp 300mg sol buv 10mg/m1	indifférente	effets communs aux INTI* hématotoxicité myopathie céphalées hépatotoxicité	NFS CPK bilan hép
Lamivudine 3TC A: 300 mgx1/j E: 4mg/kgx2/j	cp 150 mg, cp 300mg sol buv 10mg/ml	indifférente	Effets communs aux INTI* Troubles gastro-intestinaux hématotoxicité hépatotoxicité	NFS bilan hép
Didanosine ddI A: < 60kg 250mgx1/j > 60kg 400mgx1/j E: 240mg/m2x1/j	gel 250mg gel 400mg pdr sol buv 2g/ flacon	à jeun	Effets communs aux INTI* pancréatites neuropathies	amylasém lipasémie
Emtricitabine FTC A: 200 mg x 1/j	cp 200 mg			
Abacavir ABC A:300mgx2/j E:8mg/kgx2/j	cp 300mg sol buv 20mg/m1	indifférente	effets communs aux INTI* hypersensibilité troubles digestifs pancréatites	NFS amyl
Abacavir+Ténofovir ABC+TDF A: (300mg+425mg) xl /j	cp300/425mg			
Zidovudine/Lamivudine AZT/ddI A:300/150 mgx2/j	cp 300mg AZT et 150 mg 3TC	indifférente	effets communs aux INTI* hématotoxicité myopathie	NFS CPK bilan hép

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

DCI Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets se
Efavirenz EFV A:600mgx1/j E:200 - 400mg x 1/j	gel 100 mg gel 200 mg cp 600mg	Indifférente, à prendre le soir au coucher	vertiges éruption troubles cutanée
Névirapine NVP A:200mgxl/j (14j) puis 200mgx2/j ou 400 mg xl/j E:4mg/kgxl/j (14j) puis x2/j	cp 200mg susp buv 50 g/ml	indifférente	éruption hépatite allergie granuloc
Etravirine* ETV A : 200 mg x 2/j	cp 100 mg	à la fin du repas	Eruption majorée hépatite

Inhibiteurs de Protéase (IP)

DCI Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets secondaires
Lopinavir/ritonavir LPV/RTV A : 2cp x 2/j E:	cp : 200/50 solution buvable contenant 80 mg de LPV + 20 mg de rtv/ml	indifférente	effets communs aux IP** Diarrhée, Flatulence Eruption cutanée Myalgies
Atazanavir ATZ A: 400 mg x 1/J	gél 200 mg		effets communs aux IP**: Diarrhée, Flatulence Eruption cutanée Myalgies
Ra Itégravir*** RAL A: 01 cp x 2/j	cp 600 mg	Indifférente mais meilleure absorption si estomac plein	Céphalées Vertiges Insomnie Nausées Diarrhée Augmentations transaminases
Ritonavir RTV A: 100mgx2/j E:	capsule 100mg	indifférente	effets communs aux IP**

❑ Inhibiteurs de fusion

Empêchent la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire de façon compétitive. Exemple : T20 (Enfuvirtide) est la première molécule utilisée

❑ Les inhibiteurs d'entrée

Les anti-CCR5 sont de petites molécules qui se logent de façon non compétitive dans une poche hydrophobe du CCR5. Leur fixation entraine une modification de la conformation de CCR5 qui empêche son interaction avec la gp120, et donc empêche l'entrée du virus.

❑ Inhibiteurs d'intégrase :

Ce sont des inhibiteurs de transfert de brins (strand transfert inhibitors) qui bloquent l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, en laissant ainsi l'ADN circularisé dans le cytoplasme.

→le raltégravir (RAL), l'elvitégravir, le MK 2048



- La stratégie du traitement antirétroviral repose sur l'association de 3 antirétroviraux ou trithérapie dont les objectifs sont les suivants:

  - Réduire la charge virale et la maintenir indétectable le plus bas et le plus long possible.
  - Maintenir ou restaurer une immunité correcte
  - Allonger la survie des patients
  - Réduire la transmission du VIH

- En Algérie le schéma recommandé en première ligne est :

  2 INTI +1 IP boosté par le ritonavir (IP/r) Ou 2 INTI + 1 INNTI

➢ Prévention

❑ **Information et éducation sanitaire** : l'action de prévention intègre des informations claires, nette et carrée sur les modalités de la contamination et les précautions à prendre face à ce risque.

❑ **Mesures techniques** :

➔ Prévention de la transmission sexuelle : 3 axes d'action : utilisation de préservatifs, le dépistage et le traitement des autres maladies sexuellement transmissibles.

➔ Prévention de la transmission sanguine :

-Par transfusion sanguine : sélection rigoureuse des donneurs de sang et le dépistage obligatoire des dons de sang.

-Par les dérivés du sang : contrôle sérologique (VIH, VHC, et VHB).

-Par injection intra veineuse de drogue : utilisation de seringues à usage unique.

➔ Prévention en milieu de soins : le respect des règles d'hygiènes universelles et utilisation de matériels à usage unique.

➔ Prévention de la transmission mère-enfant : prophylaxie thérapeutique durant la grossesse.

➢ BIBLIOGRAPHIE

- Amiel, C. et Schneider, V. Virus de l'immunodéficience humaine. *EMC.90*, 55-0145. (2010).
- Kayser. FH, Bôttger. EC, Zinkernage .RM et col. Manuel de poche de microbiologie médicale.Médecine-Sciences. Flammarion. (2008).
- Brun-Vézinet.F,Wainberg.M. HIV : structure, multiplication et physiopathologie. In : Traité de virologie. ESTEM (2003). Huraux .JM, Nicolas. JC. Agut. H, Peigue-Lafeuille.H :319-29
- Lemey. P, Pybus. O, Wang. B, and al.Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. PNAS. (2003).100, (11): 6588-92.